

Jerzy SULKO

Postępowanie diagnostyczno-lecznicze w osteoporozie u dzieci

Diagnostics and medical treatment in case of osteoporosis in children

Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Krakowie
ul. Wielicka 265,
30-663 Kraków
Oddział Ortopedyczno-Urazowy
Kierownik Oddziału:
dr n. med. Krzysztof Miklaszewski

Rozpoznanie osteoporozu u dzieci zgodnie z definicją powinno być postawione na podstawie przeprowadzonego badania densytometrycznego obejmującego odcinek lędźwiowy kręgosłupa. Badanie to określane jest jako densytometria techniką DEXA (Dual Energy X-ray Absorptiometry). Analizując kliniczne objawy osteoporozu u dzieci należy wymienić: bóle kostne, bóle kręgosłupa, czasami osłabienie i ogólne „rozbitcie”. Osteoporoza wtórna u dzieci jest spowodowana definiowanymi czynnikami – może towarzyszyć różnym chorobom, być następstwem stosowania leków lub długotrwałego unieruchomienia.

W przypadku rozpoznanej osteoporozu proponowane jest leczenie bisfosfonianami. Leczenie powinno trwać kilka lat, co najmniej do normalizacji BMD. Jeśli chodzi o leczenie osteoporozu dziecięcej za pomocą bisfosfonianów, to nie ma jednoznacznych wytycznych do ich stosowania. Prezentowane prace przynoszą jednak pozytywne obserwacje chorych tak leczonych, a jednocześnie brak jest doniesień o ubocznych skutkach ich stosowania u dzieci.

Należy także zwrócić szczególną uwagę na profilaktykę możliwego występowania osteoporozu wtórnej. Istnieją już jednoznaczne wskazania oraz zalecenia do leczenia profilaktycznego w pewnych sytuacjach np. stresu oparzeniowego lub przy przewlekłej sterydoterapii.

Definicja

Klasyczna definicja osteoporozu przyjęta przez WHO odnosi się do osób dorosłych i stwierdza: „osteoporoza jest układową chorobą szkieletu, charakteryzującą się niską masą kości, upośledzeniem jej mikroarchitektury i w efekcie zwiększoną podatnością na złamania” [1]. W 2000 roku przyjęto określenie osteoporozu, jako choroby szkieletu charakteryzującej się obniżoną wytrzymałością kości, co zwiększa ryzyko złamania [2].

W 2007 roku International Society of Clinical Densitometry (ISCD) podało definicję osteoporozu odnoszącą się do dzieci [3-5]. Uznano, że osteoporoza u dzieci występuje, jeśli gęstość mineralna kości (spine bone mineral density - BMD) w odcinku lędźwiowym kręgosłupa wynosi poniżej 2 odchyień standardowych w stosunku do normy

According to the definition of osteoporosis, its diagnose should be made on basis of DEXA (Dual Energy X-ray Absorptiometry) investigation of lumbal spine. The most often clinical signs of osteoporosis in children are: pain of bones and spine, bad mood, fatigue. Secondary osteoporosis can be caused by other illnesses, specific drugs usage or bones non weight bearing for a long time.

Osteoporosis should be treated by use of bisphosphonates. The treatment should take several years and normalisation of BMD (Body Mass Density) should be gained. There are no clear indications or algorithms of threatening children's osteoporosis with use of bisphosphonates. There are papers presenting good results of such management but the authors don't concern on its side effects. The great attention should be given to the prophylaxis of secondary osteoporosis. There are already indications of bisphosphonate usage in cases of burning stress or long-term steroid therapy.

dla wieku i płci (czyli Z-score), zaś dziecko przebyło jedno złamanie kości długiej kończyny dolnej, bądź dwa złamania kości długich kończyny górnej lub jedno złamanie kompresyjne trzonu kręgu. W najnowszych publikacjach potwierdzono zasady rozpoznania, ale ze zwróceniem szczególnej uwagi na stopień/rodzaj urazu [6-8].

Podział

Osteoporozę klasyfikujemy na dwa typy - pierwotną i wtórną [9]. Według dawnych podziałów za osteoporozę pierwotną uznaje się chorobę o nieustalonej przyczynie pierwotnej, a zalicza się do niej osteoporozę młodzieńczą idiopatyczną - (Idiopathic Juvenile Osteoporosis - IJO). Taka forma osteoporozu, ze wszystkimi objawami klinicznymi, występuje bardzo rzadko.

Słowa kluczowe:

osteoporoza, osteoporoza u dzieci, bisfosfoniany

Key words:

osteoporosis, osteoporosis in children, bisphosphonates

Adres do korespondencji:

prof. dr hab Jerzy Sulko,
ul. Czyżyńska 21/137,
31-571 Kraków.

Adres mailowy: jertzysulko@hotmail.com
Nr telefonu: 603 648 135

Dlatego wprowadzono pojęcie osteoporozy samoistnej (Idiopathic Osteoporosis - IO), którą rozpoznaje się po wykluczeniu znanych przyczyn osteoporozy wtórnej [9,10]. Drugim typem osteoporozy pierwotnej jest osteoporoza inwolucyjna występująca w dwóch formach - postmenopauzalnej i starczej.

Osteoporozy wtórne zaś są spowodowane innymi, definiowanymi czynnikami - mogą towarzyszyć różnym chorobom, być następstwem stosowania leków lub długotrwałego unieruchomienia.

Należy podkreślić, że obecnie w piśmiennictwie klasyfikuje się osteoporozę również na dwa typy: pierwotną i wtórna - ale z nieco innym podziałem. Do osteoporozy pierwotnej należy idiopatyczna osteoporoza młodzieńcza (IJO) oraz wrodzona łamliwość kości (Osteogenesis Imperfecta) i inne choroby genetycznie uwarunkowane, prowadzące do powstania nieprawidłowej kości. Wtórna osteoporoza może być spowodowana: zaburzeniami endokryologicznymi, zaburzeniami ze strony przewodnictwa pokarmowego, defektami metabolicznymi, działaniem leków, a także może być wywołana przez inne choroby, w tym układowe tkanki łącznej i nowotworowe [11-13].

W najnowszym piśmiennictwie, przede wszystkim obejmującym osteoporozę dziecięcą, podtrzymany jest podział na te dwa typy, choć próbuje się wprowadzić nieco odmienne nazewnictwo: pierwotna utrata masy kostnej i wtórna utrata masy kostnej [14].

Przyczyny – etiologia

Omawiając pokrótce osteoporozy pierwotne należy wspomnieć, poza wrodzoną łamliwością kości, o innych jej przyczynach uwarunkowanych genetycznie i powodujących zaburzenia produkcji tkanki łącznej. Należą do nich następujące choroby: zespół Ehlersa-Danlosa, zespół Marfana, osteoporoza-pseudogłogiona syndrom, wczesna postać choroby Pageta, homocystynuria, choroba Wilsona [11-14]. Ponadto do pierwotnej osteoporozy zaliczamy krzywicę hypofosfatemiczną [14]. We wszystkich tych przypadkach mutacje genetyczne albo deficyty enzymatyczne powodują, że struktura kości jest nieprawidłowa - osteoporotyczna. Mechanizm powstania tych zaburzeń jest dość skomplikowany i wiąże się z nim takie elementy jak: polimorfizm genu receptora witaminy D (VDR); mutacje genu Lipoprotein Receptor-related Protein 5 (LPR 5) co wpływa na regulację masy kostnej poprzez osteoblasty; działanie polipeptydu nogging powodującego inaktywację czynnika wzrostu (TGF)-B oraz działanie białka morfogenetycznego (bone morphogenetic protein - (BMP)-4; ścieżka aktywacji receptora czynnika KB (RANK) i jego ligandu RANKL oraz osteoprotegeryny (OPG) [14-17].

Osteoporozy wtórne spowodowane

są znanymi czynnikami osłabiającymi strukturę kości. Zalicza się do nich pewne grupy zaburzeń spowodowanych przez: zmiany adaptacyjne w przebiegu ostrego stresu i zapalenia; zaburzenia wchłaniania witamin i innych elementów diety; sarkopenię; unieruchomienie; supresję szpiku kostnego; leki; endokrynopatie.

Próbując opisać mechanizm powstawania osteoporozy wtórnej, warto przypomnieć opisane zmiany adaptacyjne i utratę masy kostnej w następstwie urazu oparzeniowego [18]. Procesy, które wtedy zachodzą stanowią przykład uwarunkowań powodujących zwiększoną utratę masy kostnej także w innych procesach.

Odpowiedź zapalna powoduje produkcję cytokin interleukin (IL-)1B oraz IL-6, które stymulują osteoblasty do produkcji RANKL, a ten z kolei pobudza szpik kostny do produkcji komórek różnicujących się w osteoklasty. Dlatego, skutkiem wzmoczonej aktywności osteoklastów, dochodzi do szybkiej resorpcji kości. Dodatkowym elementem stresu oparzeniowego jest produkcja endogennych glikokortykosteroidów i katecholamin, również stymulujących osteoblasty do produkcji RANKL, co w efekcie daje podwójne działanie resorpcyjne w obrębie kości. Jeśli proces trwa ponad 2 tygodnie, to dodatkowo dochodzi do apoptozy osteoblastów [18]. Endogenne glikokortykosteroidy nie tylko powodują apoptozę osteoblastów i najpewniej osteocytów, ale także wpływają na kość resorpcyjnie. Ten mechanizm, w sposób analogiczny wywołuje obniżenie masy kostnej w przebiegu sepsy, zmian zapalnych w tym przede wszystkim na tle reumatoidalnym czy chorób tkanek łącznych [19-22].

Wprowadzono także pojęcie sarcopenia, oznaczające niską masę mięśniową szkieletu, co powoduje obniżenie sił działających na szkielet i negatywnie wpływa na budowę kości. Tę problematykę rozwinął Frost, w ciekawych pracach oceniających wpływ aktywności i działania mięśni na strukturę kości, co zresztą nawiązuje do znanego prawa Wolffa [23,24]. Sarcopenia towarzyszy pewnym schorzeniom, jak mózgowo porażenie dziecięce, myelodysplazja, choroby neuromięśniowe, miopatie, itp. [25-28]. Podobnie działa dłuższe unieruchomienie oraz zaburzenia odżywiania (zaburzenia wchłaniania czy też anorexia nervosa).

Kolejne przyczyny osłabienia struktury kości, to supresja szpiku kostnego. Występuje ona w przebiegu chorób autoimmunizacyjnych, układowych, a także skutkiem leczenia przy użyciu chemioterapeutyków lub radioterapii, co zaburza różnicowanie komórek szpiku w linię osteoblastów [29].

Utratę masy kostnej powodują też leki, z których najbardziej znane są sterydy, ale też starszej generacji antykonwulsanty, czy leki immunosupresyjne stosowane w transplantologii [30,31].

Inne przyczyny utraty masy kostnej to

grupa chorób zaliczanych do endokrynopatii (thalassemia, choroby tarczycy, deficyty hormonalne).

Diagnoza

Analizując kliniczne aspekty osteoporozy u dzieci należy podkreślić, że chorzy u których później rozpoznaje się osteoporozę, zgłaszają charakterystyczne dolegliwości. Należą do nich: bóle kostne, bóle kręgosłupa, czasami osłabienie i ogólne „rozbitcie”.

Rozpoznanie osteoporozy zgodnie z definicją powinno być postawione na podstawie przeprowadzonego badania densytometrycznego obejmującego odcinek lędźwiowy kręgosłupa. Badanie to określane jest jako densytometria techniką DEXA (Dual Energy X-ray Absorptiometry) [3-6].

Opisywane są także inne możliwe badania, ale jeszcze nie są przyjęte jako badanie powszechne i powtarzalne. Do nich zaliczamy: Quantitative computed tomography (QCT) i peripheral Quantitative computed tomography (pQCT). Na razie brak jest standaryzacji dla dzieci, a dostępność jest bardzo mała [13].

W ocenie osteoporozy u dzieci przydatne jest również przeglądowe zdjęcie radiologiczne kręgosłupa pozwalające ocenić strukturę kręgów i obecność potencjalnych złamań kompresyjnych, a w nasilonej osteoporozie, w sposób jednoznaczny uwidaczniające zdeminiaralizowaną strukturę kostną [13,32].

Z badań laboratoryjnych wykonujemy poziom wapnia i witaminy D3. Ponadto badamy poziom osteokalcyny i ewentualnie frakcji kostnej fosfatazy zasadowej, jako markerów aktywności kostnej.

Oczywiście istotny jest wywiad pod kątem złamań, które są elementem rozpoznania osteoporozy, a ponadto wywiad dotyczący innych chorób, diety i stosowanych leków.

W najnowszych doniesieniach, uzyskujemy informacje, że opracowano także powtarzalne metody badania densytometrycznego u dzieci poniżej 5 roku życia, co pozwoli na rozpoznanie osteoporozy przy zastosowaniu metody densytometrycznej DEXA [33].

Leczenie

We wstępnej fazie choroby, można powiedzieć w łagodnej jej postaci lub profilaktycznie, wprowadzamy leczenie suplementacyjne stosując preparaty wapnia i witaminy D3. Zalecane dawki u dzieci to 500 mg wapnia i od 400 do 800 jednostek witaminy D3.

W przypadku rozpoznanej osteoporozy, zgodnie z zaproponowaną współczesną jej definicją odnoszącą się do dziecka, proponowane jest leczenie bisfosfonianami. Preparatem, który obecnie stosujemy u dzieci jest Pamifos. Lek ten stosujemy w dawce 1mg/kg wagi,

we wlewie 4 godzinnym i ten schemat powtarzamy przez 3 kolejne dni. Kolejną serię leku stosuje się w odstępach 3-miesięcznych. Leczenie powinno trwać kilka lat, co najmniej do normalizacji BMD.

Bisfosfoniany stosuje się u dzieci od lat 90-tych ubiegłego wieku, a zastosowano je powszechnie u dzieci z wrodzoną łamliwością kości (OI). Najwięcej doniesień naukowych dotyczy właśnie tej grupy [34-37]. Bisfosfoniany u dzieci z ciężką postacią OI stosuje się już od okresu niemowlęcego [36]. Rozpoczęto także leczenie tych dzieci postaciami doustnymi bisfosfonianów [38,39]. Ale bisfosfoniany stosuje się także praktycznie we wszystkich formach osteoporozy wtórnej i coraz więcej naukowych doświadczeń w tej kwestii jest publikowanych [40-46].

Należy także zwrócić szczególną uwagę na profilaktykę możliwego występowania osteoporozy wtórnej. Istnieją już jednoznaczne wskazania oraz zalecenia do leczenia profilaktycznego w pewnych sytuacjach. Po pierwsze, dotyczy to stresu oparzeniowego, gdzie zalecane jest podawanie bisfosfonianów w pierwszych dniach leczenia [47,48]. Po drugie, zdefiniowano jak należy u dzieci zapobiegać rozwojowi osteoporozy posterydowej, która jest jedną z najczęstszych osteoporozy wtórnych. Rekomendacje zalecają na początku leczenia sterydami, przy planowanym ponad 3-miesięcznym okresie ich stosowania w dawce odpowiadającej 5 mg prednisonu, wprowadzenie podawania witaminy D3 i wapnia [31]. Jeśli takie leczenie nie przynosi efektu, nie jest tolerowane lub jest przeciwwskazane, bądź wystąpiło złamanie, to należy zastosować bisfosfoniany [49-51].

Podsumowanie

Coraz więcej doniesień naukowych dotyczy osteoporozy występującej u dzieci, a także jej leczenia i to również za pomocą bisfosfonianów. Można się także zastanawiać, czy rozpoznanie osteoporozy i jej leczenie w okresie dziecięcym i u młodych dorosłych (bo to także aktualny trend [52]) poprawi strukturę kości w okresie wzrostu i pozwoli osiągnąć odpowiednią masę kostną dorosłego, zapobiegając w ten sposób ujawnianiu się tej choroby w późniejszym wieku, kiedy może prowadzić do licznych i niebezpiecznych złamań, obniżając komfort życia takich osób, ale też powodując dodatkowe koszty na przykład leczenia chirurgicznego.

Jeśli chodzi o leczenie osteoporozy dziecięcej za pomocą bisfosfonianów, to nie ma jednoznacznych wytycznych do ich stosowania. Prezentowane prace przynoszą jednak pozytywne obserwacje chorych tak leczonych, a jednocześnie brak jest doniesień o ubocznych skutkach ich stosowania u dzieci. Coraz więcej doniesień o stosowaniu bisfos-

fonianów u dzieci świadczy o coraz większej determinacji w leczeniu dzieci z osteoporozą pierwotną i wtórną. Wydaje się, że jest kwestią czasu, kiedy rozpowszechnienie stosowania takiego leczenia spowoduje, że będzie ono zalecane w sposób jednoznaczny. Uważam, że aktualnie stosowanie bisfosfonianów jest uzasadnione u dzieci z cechami osteoporozy, z niskim BMD, ze złamaniami w wywiadzie i bólami kostnymi.

Piśmiennictwo

1. WHO study group (1994). Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Technical report 843. World Health Organization, Geneva.
2. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA 2001; 14;285(6):785-795.
3. Gordon CM, Bachrach LK, Carpenter TO, Crabtree N, El-Hajj Fuleihan G, Kutilek S, Lorenc RS, Tosi LL, Ward KA, Ward LM, Kalkwarf HJ. Dual energy X-ray absorptiometry interpretation and reporting in children and adolescents: the 2007 ISCD Pediatric Official Positions. J Clin Densitom 2008;11(1):43-58.
4. Bianchi ML, Baim S, Bishop NJ, Gordon CM, Hans DB, Langman CB, Leonard MB, Kalkwarf HJ. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry (ISCD) on DXA evaluation in children and adolescents. Pediatr Nephrol 2010;25(1):37-47.
5. Baim S, Leonard MB, Bianchi ML, Hans DB, Kalkwarf HJ, Langman CB, Rauch F. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and executive summary of the 2007 ISCD Pediatric Position Development Conference. Clin Densitom. 2008;11(1):6-21.
6. Crabtree NJ, Arabi A, Bachrach LK, Fewtrell M, El-Hajj Fuleihan G, Kecksemethy HH, Jaworski M, Gordon CM. Dual-Energy X-Ray Absorptiometry Interpretation and Reporting in Children and Adolescents: The Revised 2013 ISCD Pediatric Official Positions. J Clin Densitom 2014;17(2):225-242.
7. Bishop N, Arundel P, Clark E, Dimitri P, Farr J, Jones G, Makitie O, Munns CF, Shaw N. Fracture Prediction and the Definition of Osteoporosis in Children and Adolescents: The ISCD 2013 Pediatric Official Positions. J Clin Densitom 2014;17(2):275-280.
8. Kalkwarf HJ, Abrams SA, Dimeglia LA, Koo WW, Specker BL, Weiler H. Bone Densitometry in Infants and Young Children: The 2013 ISCD Pediatric Official Positions. J Clin Densitom 2014;17(2):243-257.
9. Przyslawski J, Górna I. Osteoporoza u dzieci i młodzieży. Bromat Chem Toksykol – XLI, 2008,4, str.949–956.
10. Nieradko-Iwanicka B, Borzęcki A. Osteoporoza jako problem pediatryczny. Osteoporosis as a paediatric disease. Probl Hig Epidemiol 2009,90(1):27-31.
11. Bianchi ML. Osteoporosis in children and adolescents. Bone 2007 Oct;41(4):486-95.
12. Uziel Y, Zifman E, Hashkes PJ. Osteoporosis in children: pediatric and pediatric rheumatology perspective: a review. Pediatr Rheumatol Online J 2009;7:16.
13. Ma NS, Gordon CM. Pediatric osteoporosis: where are we now? J Pediatrics 2012;161(6):983-990.
14. Zhang C, Liu Z, Klein GL. Overview of pediatric bone problems and related osteoporosis. J Musculoskelet Neuronal Interact 2012;12(3):174-82.
15. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. Nature. 2003;423(6937):337-342.
16. Rogers A, Eastell R. Circulating osteoprotegerin and receptor activator for nuclear factor kappaB ligand: clinical utility in metabolic bone disease assessment. J Clin Endocrinol Metab 2005;90(11):6323-6331.
17. Vega D, Maalouf NM, Sakhaee K. CLINICAL Review: the role of receptor activator of nuclear factor-kappa B (RANK)/RANK ligand/osteoprotegerin: clinical implications. J Clin Endocrinol Metab 2007;92(12):4514-4521.
18. Klein GL, Bi LX, Sherrard DJ, Beavan SR, Ireland D, Compston JE, Williams WG, Herndon DN. Evidence supporting a role of glucocorticoids in short-term bone loss in burned children. Osteoporos Int 2004;15(6):468-474.
19. Ward L, Tricco AC, Phuong P, Cranney A, Barrowman N, Gaboury I, Rauch F, Tugwell P, Moher D. Bisphosphonate therapy for children and adolescents with secondary osteoporosis. Cochrane Database Sys Rev 2007;17(4):CD005324.
20. Lien G, Selvaag AM, Flato B, Haugen M, Vinje O, Sorskaar D, Dale K, Egeland T, Førre Ø. A two-year prospective controlled study of bone mass and bone turnover in children with early juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum 2005;52(3):833-840.
21. Aggarwal P, Aggarwal A, Gupta S, Misra R. Osteopenia is common in adult male patients with active juvenile idiopathic arthritis. J Rheumatol 2006;33(8):1642-1645.
22. Lilleby V, Lien G, Frey Frøslie K, Haugen M, Flato B, Førre Ø. Frequency of osteopenia in children and young adults with childhood-onset systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2005;52(7):2051-2059.
23. Frost HM. Bone's mechanostat: a 2003 update. Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol 2003;275(2):1081-1101.
24. Frost HM. A 2003 update of bone physiology and Wolff's Law for clinicians. Angle Orthod 2004;74(1):3-15.
25. Hough JP1, Boyd RN, Keating JL. Systematic review of interventions for low bone mineral density in children with cerebral palsy. Pediatrics 2010;125(3):670-678.

26. **Marreiros HI, Loff C, Calado E.** Osteoporosis in pediatric patients with spina bifida. *J Spinal Cord Med* 2012;35(1):9-21.
27. **Haas RE, Kecskenethy HH, Lopiccolo MA, Hossain J, Dy RT, Bachrach SJ.** Lower extremity bone mineral density in children with congenital spinal dysfunction. *Dev Med Child Neurol* 2012;54(12):1133-1137.
28. **Boyce AM, Tosi LL, Paul SM.** Bisphosphonate treatment for children with disabling conditions. *PM R* 2014;6(5):427-436.
29. **Lee JM, Kim JE, Bae SH, Hah JO.** Efficacy of pamidronate in children with low bone mineral density during and after chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma. *Blood Res* 2013;48(2):99-106.
30. **Baek JHI, Seo YH, Kim GH, Kim MK, Eun BL.** Vitamin D levels in children and adolescents with antiepileptic drug treatment. *Yonsei Med J* 2014;55(2):417-421.
31. **van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C.** The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002;13(10):777-787.
32. **Mäkitie O, Doria AS, Henriques F, Cole WG, Compeyrot S, Silverman E, Laxer R, Daneman A, Sochett EB.** Radiographic vertebral morphology: a diagnostic tool in pediatric osteoporosis. *J Pediatr* 2005;146(3):395-401.
33. **Kalkwarf HJ, Abrams SA, Dimeglio LA, Koo WW, Specker BL, Weiler H.** Bone Densitometry in Infants and Young Children: The 2013 ISCD Pediatric Official Positions. *J Clin Densitom* 2014;17(2):243-257.
34. **Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R.** Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* 1998;339(14):947-952.
35. **Rauch F, Plotkin H, Zeitlin L, Glorieux FH.** Bone mass, size, and density in children and adolescents with osteogenesis imperfecta: effect of intravenous pamidronate therapy. *J Bone Miner Res* 2003;18(4):610-614.
36. **Munns CF, Rauch F, Travers R, Glorieux FH.** Effects of intravenous pamidronate treatment in infants with osteogenesis imperfecta: clinical and histomorphometric outcome. *J Bone Miner Res* 2005;20(7):1235-1243.
37. **Phillipi CA, Remington T, Steiner RD.** Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;8(4):CD005088.
38. **Rauch F, Munns CF, Land C, Cheung M, Glorieux FH.** Risedronate in the treatment of mild pediatric osteogenesis imperfecta: a randomized placebo-controlled study. *J Bone Miner Res* 2009;24(7):1282-1289.
39. **Ward LM, Rauch F, Whyte MP, D'Astous J, Gates PE, Grogan D, Lester EL, McCall RE, Pressly TA, Sanders JO, Smith PA, Steiner RD, Sullivan E, Tyerman G, Smith-Wright DL, Verbruggen N, Heyden N, Lombardi A, Glorieux FH.** Alendronate for the treatment of pediatric osteogenesis imperfecta: a randomized placebo-controlled study. *Clin Endocrinol Metab* 2011;96(2):355-364.
40. **Allington N, Vivegnis D, Gerard P.** Cyclic administration of pamidronate to treat osteoporosis in children with cerebral palsy or a neuromuscular disorder: a clinical study. *Acta Orthop Belg* 2005;71(1):91-97.
41. **Apkon S, Coll J.** Use of weekly alendronate to treat osteoporosis in boys with muscular dystrophy. *Am J Phys Med Rehabil* 2008;87(2):139-143.
42. **Martinez-Soto T, Pacaud D, Stephure D, Trussell R, Huang C.** Treatment of symptomatic osteoporosis in children: a comparison of two pamidronate dosage regimens. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2011;24(5-6):271-274.
43. **Dominguez-Bartmess SN, Tandberg D, Cheema AM, Szalay EA.** Efficacy of alendronate in the treatment of low bone density in the pediatric and young adult population. *J Bone Joint Surg Am* 2012;94(10):e62.
44. **Galli-Tsinopoulou A, Kyrgios I, Giza S, Giannopoulou EZ, Maggana I, Laliotis N.** Two-year cyclic infusion of pamidronate improves bone mass density and eliminates risk of fractures in a girl with osteoporosis due to Hajdu-Cheney syndrome. *Minerva Endocrinol* 2012;37(3):283-289.
45. **Tüysüz B, Bursal A, Alp Z, Suyugül N, Laine CM, Mäkitie O.** Osteoporosis-pseudoglioma syndrome: three novel mutations in the LRP5 gene and response to bisphosphonate treatment. *Horm Res Paediatr* 2012;77(2):115-120.
46. **Boyce AM, Tosi LL, Paul SM.** Bisphosphonate Treatment for Children With Disabling Conditions. *PM R* 2014;6(5):427-436.
47. **Klein GL, Wimalawansa SJ, Kulkarni G, Sherrard DJ, Sanford AP, Herndon DN.** The efficacy of acute administration of pamidronate on the conservation of bone mass following severe burn injury in children: a double-blind, randomized, controlled study. *Osteoporos Int* 2005;16(6):631-635.
48. **Przkora R, Herndon DN, Sherrard DJ, Chinkes DL, Klein GL.** Pamidronate preserves bone mass for at least 2 years following acute administration for pediatric burn injury. *Bone* 2007;41(2):297-302.
49. **Bianchi ML, Cimaz R, Bardare M, Zulian F, Lepore L, Boncompagni A, Galbiati E, Corona F, Luisetto G, Giuntini D, Picco P, Brandi ML, Falcini F.** Efficacy and safety of alendronate for the treatment of osteoporosis in diffuse connective tissue diseases in children: a prospective multicenter study. *Arthritis Rheum.* 2000 Sep;43(9):1960-6.
50. **Cimaz R, Gattorno M, Sormani MP, Falcini F, Zulian F, Lepore L, Bardare M, Chiesa S, Corona F, Dubini A, Lenhardt A, Martini G, Masi L, Bianchi ML.** Changes in markers of bone turnover and inflammatory variables during alendronate therapy in pediatric patients with rheumatic diseases. *J Rheumatol.* 2002 Aug;29(8):1786-92.
51. **Pereira RM, Carvalho JF, Paula AP, Zerbini C, Domiciano DS, Gonçalves H, Danowski JS, Marques Neto JF, Mendonça LM, Bezerra MC, Terreri MT, Imamura M, Weingrill P, Plapler PG, Radominski S, Tourinho T, Szejnfeld VL, Andrada NC.** Guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rev Bras Reumatol.* 2012 Aug;52(4):580-93.
52. **Ferrari S, Bianchi ML, Eisman JA, Foldes AJ, Adami S, Wahl DA, Stepan JJ, de Vernejoul MC, Kaufman JM.** Osteoporosis in young adults: pathophysiology, diagnosis, and management. *Osteoporos Int.* 2012 Dec;23(12):2735-48. doi: 10.1007/s00198-012-2030-x. Epub 2012 Jun 9.